

DOI: 10.26445/08.01.3

ARTICULO ORIGINAL

Uso de NT-proBNP en el seguimiento ambulatorio de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida en una unidad multidisciplinaria de insuficiencia cardiaca

Carlos Guamán Valdivieso

ORCID: 0000-0002-1065-1988
 Cardiólogo. Asistente interino de la Cátedra de Cardiología. Hospital de Clínicas.

Luis Emiro Bueno Prato

ORCID: 0000-0001-6336-3958
 Médico. Postgrado Medicina Interna. Asistente de UMIC. Hospital de Clínicas.

Zulay Andrea García Rojas

ORCID: 0000-0001-6797-7308
 Médico. Postgrado Medicina Interna. Asistente Clínica Médica A. Asistente de UMIC.

Pablo Álvarez Rocha

ORCID: 0000-0002-4550-3483
 Internista. Cardiólogo. Profesor Agregado Clínica Médica A. Hospital Clínicas.

Lucía Florio Legnani

ORCID: 0000-0002-9608-2666
 Cardióloga. Profesora Agregada Cátedra de Cardiología. Hospital Clínicas.

Gabriela Ormaechea

Gorricho
 ORCID: 0000-0002-2981-7722
 Internista. Profesora Directora Clínica Médica A. Hospital Clínicas.

Grupo UMIC:

Álvarez Flavia; Álvarez Pablo; Andrade Rodrigo; Florio Lucia; Ormaechea Gabriela; Perez Verónica; Rojas Leticia; Silvera Gabriela; Segade Lilian; Trelles Victoria.

Use of NT-proBNP in the outpatient follow-up of heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction in a multidisciplinary heart failure unit

Uso do NT-proBNP no acompanhamento ambulatorial de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida em uma unidade multidisciplinar de insuficiência cardíaca

Resumen: Introducción. La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico prevalente a nivel mundial, que se beneficia del abordaje multidisciplinario, pero su seguimiento ambulatorio sigue siendo un reto. La utilidad diagnóstica y pronóstica del NT-proBNP está apoyada en la evidencia actual; pero su uso en el seguimiento aún no ha sido definido. En el presente estudio se busca determinar si la variación en el tiempo del valor de NT-proBNP se relacionó con modificación en el tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVI \leq 40%) de una unidad multidisciplinaria de insuficiencia cardiaca (UMIC). Metodología. Estudio cohorte retrospectivo, de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: 2 o más cuantificaciones de NT-proBNP en 12 meses y un seguimiento mínimo de 2 años entre los años 2013 y 2017. Resultados. De un total de 566 sujetos integrantes de cohorte activa de UMIC se incluyeron 107 que cumplieron criterios de inclusión; la mayoría hombres (58%), edad mediana de 63 años (Q1;Q3: 55,9;71,2 años), la principal comorbilidad fue hipertensión arterial (71%). En 56% de la población la etiología de IC fue no isquémica y el 50% tenía una clase funcional - NYHA I. La mediana de NT-proBNP basal fue de 698 pg/ml (Q1;Q3: (218;1564 pg/ml), con FEVI basal mediana de 30% (Q1;Q3: 27%;40%). En 55% de los pacientes la variación del valor de NT-proBNP durante el seguimiento se relacionó con modificaciones en el tratamiento farmacológico. Conclusiones. En la mitad de la población de nuestra cohorte se evidenció que los valores de NT-proBNP se relacionaron con cambios en el tratamiento farmacológico, independientemente de la situación clínica.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, unidad multidisciplinaria, péptidos natriuréticos, NT-ProBNP

Abstract: Introduction. Heart failure (HF) is a prevalent clinical syndrome worldwide, which benefits from a multidisciplinary approach, but its outpatient follow-up remains a challenge. The diagnostic and prognostic utility of NT-proBNP is supported by current evidence, but its use in monitoring has not yet been defined. The present study sought to determine whether the variation over time in the value of NT-proBNP was related to changes in the pharmacological treatment of outpatients with HF and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF \leq 40%) in a multidisciplinary heart failure unit. (MHFU). Methodology. Retrospective cohort study of patients,

who met the inclusion criteria: 2 or more quantifications of NT-proBNP in 12 months and a minimum follow-up of 2 years between 2013 and 2017. Results. Of 566 members of the MHFU active cohort, 107 met the inclusion criteria; most men (58%), median age 63 years (Q1;Q3: 55.9;71.2), the main comorbidity was arterial hypertension (71%). The etiology of HF was non-ischemic in 56% of the population, and 50% had a functional class - NYHA I. Median baseline NT-proBNP was 698 pg/ml (Q1;Q3: (218;1564), with median baseline LVEF of 30% (Q1;Q3: 27;40). In 55% of the patients, the variation in the NT-proBNP value during follow-up was related to changes in pharmacological treatment. Conclusions. In half of the population of our cohort, it was shown that NT-proBNP values were related to changes in pharmacological treatment, regardless of the clinical situation.

Key words: heart failure, multidisciplinary unit, natriuretic peptides, NT-ProBNP

Resumo: Introdução. A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica prevalente em todo o mundo, que se beneficia de uma abordagem multidisciplinar, mas seu acompanhamento ambulatorial continua sendo um desafio. A utilidade diagnóstica e prognóstica do NT-proBNP é suportada pelas evidências atuais, mas seu uso no monitoramento ainda não foi definido. O presente estudo procurou determinar se a variação ao longo do tempo no valor do NT-proBNP estava relacionada a mudanças no tratamento farmacológico de pacientes ambulatoriais com IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE \leq 40%) reduzida em uma unidade multidisciplinar de insuficiência cardíaca. (UMIC). Metodologia. Estudo de coorte retrospectivo de pacientes que preencheram os critérios de inclusão: 2 ou mais quantificações de NT-proBNP em 12 meses e seguimento mínimo de 2 anos entre 2013 e 2017. Resultados. Dos 566 membros da coorte ativa do UMIC, 107 preencheram os critérios de inclusão; maioria dos homens (58%), idade mediana 63 anos (Q1;Q3: 55,9;71,2), a principal comorbidade foi hipertensão arterial (71%). A etiologia da IC foi não-isquêmica em 56% da população, e 50% tinham classe funcional - NYHA I. A mediana basal do NT-proBNP foi de 698 pg/ml (Q1;Q3: (218;1564), com mediana basal FEVE de 30% (Q1;Q3: 27;40). Em 55% dos pacientes, a variação do valor de NT-proBNP durante o seguimento esteve relacionada a mudanças no tratamento farmacológico. Conclusões. Em metade da população do nosso coorte, foi demonstrado que os valores de NT-proBNP estavam relacionados a mudanças no tratamento farmacológico, independentemente da situação clínica.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, unidade multidisciplinar, peptídeos natriuréticos, NT-ProBNP

Recibido: 08/04/2022 - **Aceptado:** 19/12/2022

Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Clínica Médica A. Hospital de Clínicas - "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia. E-mail: cgv0792@gmail.com

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo, caracterizado por signos y síntomas de congestión, que pueden estar acompañados por elementos de hipoperfusión, directamente ocasionado por daño estructural y/o funcional del músculo cardíaco.¹⁻³ Para su diagnóstico existe un amplio abanico de herramientas analíticas e imagenológicas, entre las que se encuentran los péptidos natriuréticos (PN), el electrocardiograma y el ecocardiograma.⁴

Los PN son moléculas biológicamente activas y funcionales con utilidad diagnóstica y pronóstica demostrada, pero su valor en el seguimiento de los pacientes ha sido cuestionado durante varios años.^{1,5-7} Se describen 3 tipos: PN tipo A o auricular, PN tipo B o cerebral (BNP) y PN tipo C, siendo los dos primeros los que se producen principalmente en las células del músculo cardíaco. Una de las principales funciones de los PN es la disminución de la resistencia vascular periférica, y el aumento de la diuresis y natriuresis.⁶⁻¹¹

En la práctica clínica es utilizado el PN de tipo B, el cual es generado como el precursor pre proBNP que se escinde a proBNP.^{1,7,11} La mayor parte del pro-BNP se divide, a su vez, en una porción amino terminal inactiva llamada NT-proBNP, y una porción activa llamada BNP. La secreción o liberación de los PN, especialmente del BNP y el NT-proBNP es directamente proporcional al daño o tensión de las células miocárdicas, siendo la insuficiencia cardíaca uno de los principales agentes etiológicos.¹²

Las concentraciones circulantes pueden variar según el daño o estrés miocárdico y por causas extra - cardíacas, tales como: edad, género (mayor en mujeres), peso (menor en obesos), enfermedad renal e hipertensión pulmonar.^{1,5,7,13}

Los valores del NT-pro-BNP < 125 pg/ml o BNP < 35 pg/ml descartan el diagnóstico de IC crónica (valor predictivo negativo de 98% para NT-proBNP y de 90% para BNP). Además, su utilidad ha sido demostrada para valorar el pronóstico en los pacientes con IC ya establecida.^{1,14-16}

El seguimiento de un paciente con IC tan solo con la evaluación clínica es complejo, dado que, aunque peores síntomas indican peor supervivencia, frecuentemente pacientes con síntomas leves presentan un considerable riesgo de hospitalización y muerte.¹⁷⁻¹⁹ Algunas series han sugerido que los PN podrían ayudar a optimizar el tratamiento farmacológico,⁹ por lo que se ha planteado su uso como herramienta en el control ambulatorio, pero no se ha llegado a una conclusión definitiva de consenso sobre su utilización rutinaria en la consulta.^{1,7-10} Es importante destacar, que por estos resultados conflictivos la guía Europea de Cardiología de IC del año 2021 no recomienda el seguimiento rutinario con NT-proBNP para guiar la titulación farmacológica.⁸

En Uruguay, Aclé y colaboradores estudiaron la utilidad del NT-proBNP como guía terapéutica en pacientes portadores de IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (ICFr) seguidos en forma ambulatoria en una unidad de IC, encontrando que aquellos pacientes con tratamiento óptimo y con clase funcional (CF) de la NYHA I - II presentaban valores de NT-proBNP menores de 1000 pg/ml.¹⁹ Así mismo, Valverde y colaboradores encontraron en la misma población que valores de NT-proBNP mayores de 1000 pg/ml eran útiles como predictores de eventos adversos.²⁰

Múltiples estudios han determinado que mientras más estable clínicamente se encuentra el paciente con ICFr, menor es el valor de los PN y, por ende, mejor su pronóstico. Pero diferentes investigaciones han encontrado futilidad en la capacidad de los PN para orientar el tratamiento farmacológico. Por esto, está en cuestión el uso rutinario de NT-proBNP para optimizar el tratamiento farmacológico en el seguimiento ambulatorio de pacientes con ICFr.

La unidad multidisciplinaria de IC (UMIC) está integrada por un equipo de trabajo interdisciplinario pertenecientes al Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", es una policlínica especializada en la cual participan médicos internistas, cardiólogos, nutricionista, licenciada en enfermería y asistente social. Su funcionamiento inició en octubre del 2003, con el objetivo de generar pautas comunes de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con IC.

El objetivo principal de este estudio es determinar si la variación en la cuantificación de NT-proBNP conllevó cambios en el tratamiento farmacológico en pacientes con ICFr (FEVI \leq 40%) en seguimiento en la UMIC. Como objetivos secundarios se plantea: describir el perfil evolutivo de los valores de NT-proBNP durante el seguimiento, determinar si existe relación entre el valor de NT-proBNP y cambios en la CF-NYHA, y describir las complicaciones durante el seguimiento.

Metodología

a) Tipo estudio y población

Se diseñó un estudio unicéntrico, de cohorte retrospectivo, de pacientes en seguimiento en la UMIC del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Se incluyeron a todos los pacientes asistidos en la UMIC durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017, que cumplieran los criterios de inclusión de: un mínimo de 2 cuantificaciones de NT-proBNP en un período de 12 meses, y que hayan tenido un seguimiento mínimo de 2 años durante el período considerado.

Se excluyeron pacientes con nefropatía crónica por diferentes causas, con valor de creatinina > 2,5 mg/dl o filtrado glomerular < 30ml/min/1.73m² en el primer control del período de estudio.

b) Definiciones

Se definió como “paciente estable” al que, en un período mayor a tres meses, o en dos o más controles en la UMIC no presentara registro de peoría o variación de su CF - NYHA independientemente de la CF (salvo la CF IV) o el valor de NT-pro-BNP, y como “paciente inestable” a aquel en quien se registró una peoría de la CF - NYHA, requirió atención hospitalaria (en emergencia o ingreso hospitalario) en los últimos 3 meses, o se encontraba en CF - NYHA IV. Si no se encontraron criterios en la historia clínica para clasificar la situación clínica se consideró “paciente estable” por defecto.

Se definió como “control activo” cuando el médico realizó un cambio en el tratamiento de IC (aumentar la dosis o agregar medicación para IC) vinculado a un aumento de NT-proBNP en 30% respecto al control anterior o a un valor mayor a 1000pg/ml.

c) Método

Los investigadores accedieron a la historia clínica de los pacientes por medio de la base de datos electrónica de la UMIC (SIMIC) y del sistema “Gestiónsalud” del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Se realizó un plan piloto durante los primeros tres meses de recolección de datos a fin de valorar la estrategia utilizada y ajustar la técnica de recolección entre los investigadores.

d) Análisis estadístico

Se presentan tablas y gráficos de frecuencia para la descripción de variables cualitativas, así como medidas de resumen para las continuas. Para estudiar las variables cualitativas se usó test de proporciones. Se estudió la normalidad de las variables continuas con test Kolmogorov-Smirnov. Dado el resultado no normal para las mismas se utilizaron test no paramétricos para el estudio de diferencias entre grupos o tiempos. En el caso de diferencias entre grupos se utilizó test Kruskal-Wallis, para el caso de diferencias en el tiempo en el mismo grupo se utilizó test de Friedman.

Para el análisis de los resultados se consideró solamente las consultas que contaban con NT-proBNP, dado a un alto porcentaje de consultas sin el mismo sólo se consideraron las primeras 6 consultas.

Para el análisis del “control activo” en cada consulta se dividió a la población en cuatro grupos: **1.** No existió cambio en la medicación y sin aumento o sin datos de NT-proBNP, **2.** Cambio en la medicación y sin aumento o sin datos de NT-proBNP, **3.** Aumento de NT-proBNP y sin cambio en la medicación, y **4.** Aumento de NT-proBNP y cambio en la medicación (“control activo”). A estos se los agruparon en dos grupos según “uso del NT-proBNP”, considerando como “se usó el NT-proBNP” a los grupos 1 y 4, y como “no se usó el NT-proBNP” a los grupos 2 y 3. En todos los casos se trabajó con un nivel de significación de alfa 0,05. El software estadístico utilizado en el análisis de este trabajo correspondió a STATA v.12.0.

Se destaca que la definición de “uso de NT-proBNP” en este trabajo está basada en la vinculación de cambios o mantenimiento de tratamiento farmacológico con aumento de NT-proBNP o estabilidad de valores; dicha vinculación pudo o no haber tenido una relación causal.

e) Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Resultados

Durante el año 2013 se encontraban en seguimiento 566 pacientes en la UMIC, de los cuales se pudieron incluir 107. Se recolectaron los datos de estos pacientes correspondientes al período del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017.

En la tabla 1 se presentan las características de la población.

Variable		
Edad al ingreso, años		63,4 (55,9;71,2) *
Sexo masculino % (n)		58,87 (63)
Índice de masa corporal (Kg/m ²)		29,0 (26,0;32,8) *
Diabetes Mellitus % (n)		26,16 (28)
Hipertensión arterial % (n)		71,02 (76)
Fibrilación auricular % (n)		34,57 (37)
Enfermedad renal crónica % (n)		32,71 (35)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica % (n)		13,08 (14)
Anemia % (n)		17,75 (19)
Etiología	Isquémica % (n)	43,92 (47)
	No isquémica % (n)	56,08 (60)
Clase funcional NYHA basal	I % (n)	50,47 (54)
	II % (n)	36,45 (39)
	III % (n)	12,15 (13)
	IV % (n)	0,93 (1)
FEVI basal %		30,0 (27,0;40,0) *
NT-proBNP basal (ng/dl)		698 (218;1564) *
FG basal (ml/min/m ²)		74,0 (56,0;88,0) *
Medicación basal	IECA % (n)	77,57 (83)
	ARA-2 % (n)	15,88 (17)
	BB % (n)	93,45 (100)
	ARM % (n)	8,41 (9)
	Furosemida % (n)	64,48 (69)
Marcapaso % (n)		7,47 (8)
CDI % (n)		2,80 (3)
TRC % (n)		3,73 (4)
CDI con TRC % (n)		0,93 (1)

Tabla 1: Características basales de la población. Abreviaturas- FG: filtrado glomerular; FEVI: Fracción Eyección del Ventriculo Izquierdo; BB: betabloqueante; IECA: Inhibidores Enzima Convertasa ARA-2 Antagonista renina-angiotensina; ARM: antagonista de los receptores para mineralocorticoide; CDI: cardiodesfibrilador implantable; TRC: terapia de resincronización cardiaca * Mediana y rango intercuartílico (Q1; Q3)

En la tabla 2 se presentan los 4 grupos en los que se dividió la población para analizar el uso de NT-proBNP durante las consultas. Se observa que en las diferentes consultas no existió cambio en el tratamiento farmacológico ni aumento de NT-proBNP en casi la mitad de la población (43% a 46%), lo que se puede relacionar con pacientes estables, mientras que de 29% a 42% de los pacientes en los que existió cambio en la medicación no había dato o aumento de NT-proBNP.

Grupos	Número de consulta				
	2 [% (n)]	3 [% (n)]	4 [% (n)]	5 [% (n)]	6 [% (n)]
No existió cambio en la medicación, sin aumento o sin dato de NT-proBNP	43,9 (47)	43,0 (46)	45,8 (49)	46,7 (50)	43,0 (46)
Cambio en la medicación, sin aumento o sin dato de NT-proBNP	42,1 (45)	34,6 (37)	32,7 (35)	33,6 (36)	29,9 (32)
Aumento de NT-proBNP, sin cambio en la medicación	6,5 (7)	12,1 (13)	8,4 (9)	8,4 (9)	15,9 (17)
Aumento de NT-proBNP con cambio en la medicación	7,5 (8)	10,3 (11)	13,1 (14)	10,3 (11)	8,4 (9)

Tabla 2: Proporción de pacientes con control activo según consulta.

En la tabla 3 se muestra la agrupación de los pacientes para comparar la variación en la cuantificación de NT-proBNP con el cambio en el tratamiento farmacológico durante el seguimiento. En el 51% a 58% de la población la variación de NT-proBNP conllevó una modificación la medicación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Control activo	Número de consulta				
	2 [% (n)]	3 [% (n)]	4 [% (n)]	5 [% (n)]	6 [% (n)]
Se usó el NT-proBNP para modificar el tratamiento	51,4 (55)	53,3 (57)	58,9 (63)	57,0 (61)	51,4 (55)
No se usó el NT-proBNP para modificar el tratamiento	48,6 (52)	46,7 (50)	51,1 (44)	42,1 (45)	45,8 (49)

Tabla 3: Proporción de pacientes en los que se usó NT-proBNP para modificar el tratamiento farmacológico.

En ese grupo de pacientes y en el que no presentó cambios en el tratamiento se estudió la evolución del NT-proBNP durante el seguimiento, la cual no presentó diferencias estadísticamente significativas, valores $p > 0,05$ (tabla 4).

NT-proBNP (mediana +/- Q1; Q3)		
Intervalo entre consultas	Grupo sin cambio en dosis o fármaco	Grupo con cambio en dosis o fármaco.
Consulta 1 - consulta 2	761 (400; 1550)	807,5 (288; 1642,8)
Consulta 2 - consulta 3	651 (362,5; 1300)	824 (162; 1761,5)
Consulta 3 - consulta 4	1042 (260; 2011)	736 (281; 1390)
Consulta 4 - consulta 5	785,5 (245,5; 1490,3)	744 (173; 1596)
Consulta 5 - consulta 6	934 (322,5; 1732,5)	667,5 (223; 2123,3)

Tabla 4: Descripción del NT-proBNP en los pacientes con y sin cambios en dosis o tipo de fármaco.

En la tabla 5 se observa la evolución de la CF-NYHA durante el seguimiento.

Número de consulta	F. Relativa [% (n)] - Clase funcional (NYHA)				
	I	II	III	IV	Total
1	52,3 (56)	36,4 (39)	9,3 (10)	1,9 (2)	100,0 (107)
2	47,7 (51)	43,9 (47)	7,5 (8)	0,9 (1)	100,0 (107)
3	55,1 (59)	35,5 (38)	9,3 (10)	----	100,0 (107)
4	56,1 (60)	33,6 (36)	10,3 (11)	----	100,0 (107)
5	54,2 (58)	39,3 (42)	5,6 (6)	0,9 (1)	100,0 (107)
6	45,8 (49)	42,1 (45)	10,3 (11)	0,9 (1)	100,0 (106)

Tabla 5: Evolución de la frecuencia relativa de la CF-NYHA de los pacientes en seguimiento según el número de consulta. Abreviatura- F: frecuencia

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones presentadas para las categorías de CF-NYHA entre las diferentes consultas realizadas, valores $p > 0,05$.

En relación con la existencia de mejoría o peoría en términos de CF-NYHA se analizó su variación a partir de la segunda consulta, en la tabla 6 se observan los resultados.

Tabla 6: Presencia de mejoría y peoría en términos de CF-NYHA de los pacientes.

Intervalo entre consultas	Mejoría, % (n)	Peoría, % (n)
Consulta 1 - consulta 2	17,8 (19)	10,3 (11)
Consulta 2 - consulta 3	15,9 (17)	12,1 (13)
Consulta 3 - consulta 4	9,3 (10)	15,9 (17)
Consulta 4 - consulta 5	17,8 (19)	15,0 (16)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para las proporciones con mejoría o peoría, valores $p > 0,05$.

En la tabla 7 se observa la variación del NT-proBNP en las consultas analizadas.

Tabla 7: Evolución de los valores de NT-proBNP en el tiempo.

Consulta	Mediana (Q1; Q3)	Diferencia entre consultas	Grupo > 1000 pg/ml, % (n)
1	698 (218 – 1564)	-----	41,1 (44)
2	791 (331 – 1553)	-82 (-407;242)	40,2 (43)
3	653 (269,5 – 1487,3)	68 (-268;405)	38,3 (41)
4	767 (277,3 – 1868,5)	-376 (-991;238)	43,0 (46)
5	760 (218 – 1533)	541 (-33;1115)	41,1 (44)
6	870 (237 – 1926,5)	-270 (-611;69)	40,2 (39)

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el valor medido para NT-proBNP en las consultas analizadas, valor $p > 0,05$. Gráfico 1.

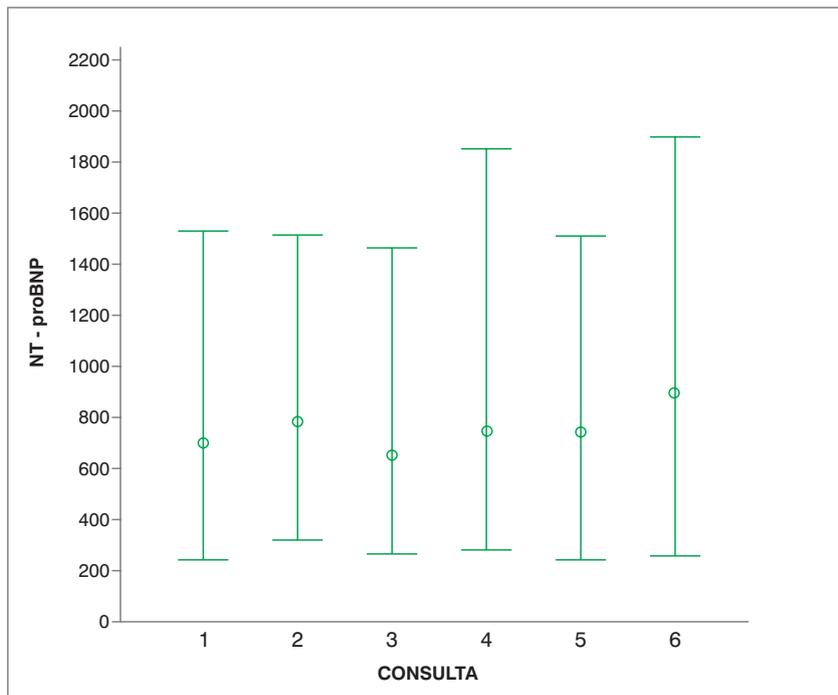


Gráfico 1: Evolución de los valores de NT-proBNP en el tiempo.

En relación con la evolución de NT-proBNP según la CF en cada consulta, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, valores $p > 0,05$. Gráfico 2.

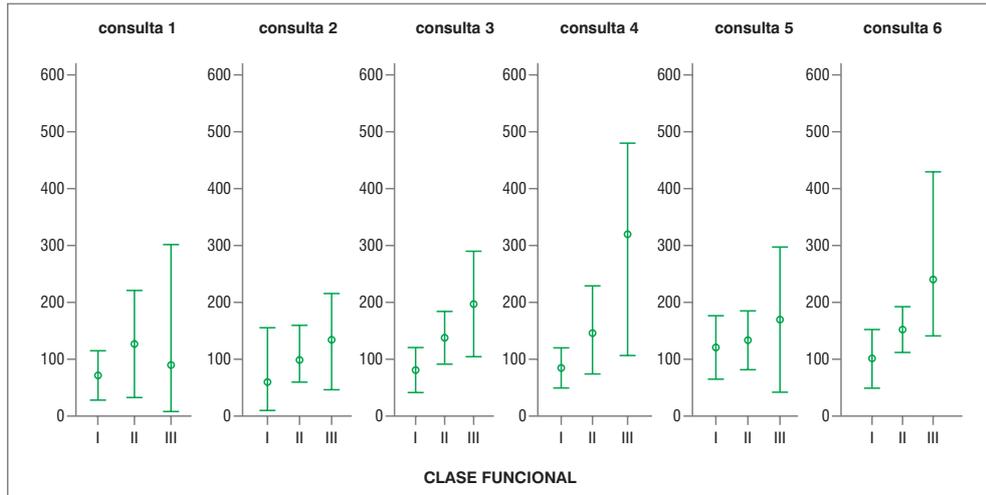


Gráfico 2: Evolución de los valores de NT-proBNP en el tiempo según la CF-NYHA.

Se observó una tendencia a un incremento en la cuantificación de NT-proBNP ante una peor CF-NYHA. Gráfico 3.

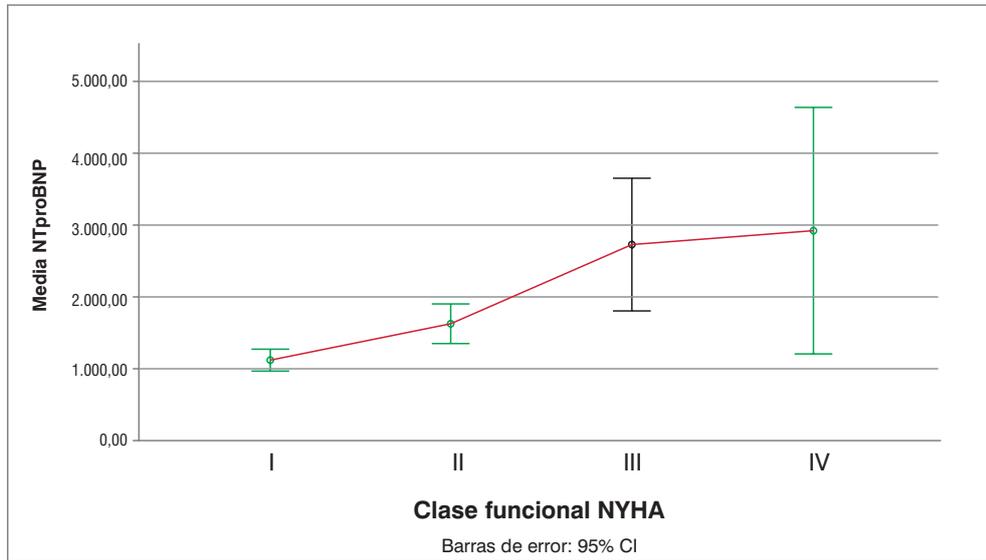


Gráfico 3: Tendencia entre NT-proBNP y CF-NYHA.

Respecto a la proporción de pacientes que presentaron cambios terapéuticos a partir de la segunda consulta, se detallan en la tabla 8.

Intervalo entre consultas	Cambio terapéutico % (n)
Consulta 1 - consulta 2	49,5 (53)
Consulta 2 - consulta 3	44,9 (48)
Consulta 3 - consulta 4	45,8 (49)
Consulta 4 - consulta 5	43,9 (47)
Consulta 5 - consulta 6	38,3 (41)

Tabla 8: Proporción de pacientes que presentaron cambio en el tratamiento farmacológico según consulta.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de pacientes que presentaron cambio terapéutico, valor $p > 0,005$.

En cuanto a la presencia de aumento del NT-proBNP a partir de la segunda consulta se observan las proporciones en la tabla 9. En este caso tampoco se pudo observar diferencias estadísticamente significativas en el tiempo, valor $p > 0,05$.

Intervalo entre consultas	Aumento del NT-proBNP % (n)
Consulta 1 - consulta 2	14,0 (15)
Consulta 2 - consulta 3	22,4 (24)
Consulta 3 - consulta 4	21,5 (23)
Consulta 4 - consulta 5	18,7 (20)
Consulta 5 - consulta 6	24,3 (26)

Tabla 9: Proporción de pacientes con aumento del NT-pro-BNP según consulta.

En la población analizada la mediana de internaciones correspondió a uno, 41 pacientes nunca se internaron en el período estudiado y un paciente se internó 18 veces.

El 55,1% (59) de los pacientes se encontraba vivo al cierre del presente estudio, un 15,9% (17) falleció y en el 28,9% (31) de los casos existió pérdida de seguimiento.

Discusión

En el presente estudio se observó que en 51% a 58% de la población hubo una relación en las conductas terapéuticas con la dosificación de NT-proBNP, sin diferencias estadísticamente significativas en comparación con el ajuste terapéutico usando criterios exclusivamente clínicos. Este resultado es similar al encontrado en el estudio GUIDE-IT, ensayo randomizado que buscó determinar el rol del NT-proBNP para guiar el tratamiento farmacológico de pacientes con ICFr el cual fue terminado de forma temprana debido a futilidad, con 37% de sujetos en cada grupo que habían experimentado el objetivo primario de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR 0,98; P=0,88).¹⁰

Este hallazgo es concordante con la recomendación de no realizar un seguimiento con NT-proBNP para titular el tratamiento farmacológico de las guías actuales.⁸

De las características basales es destacable que se trata de una población con una mediana de edad de 63,4 años, con un mayor porcentaje de hombres, encontrándose todos dentro de la categoría de sobrepeso u obesidad según el IMC, con un alto porcentaje de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y fibrilación auricular, siendo todos estos factores de riesgo cardiovasculares que influyen en el pronóstico a mediano y largo plazo.²¹⁻²³

La etiología isquémica y no isquémica se encontraron en casi iguales porcentajes, la mediana de FEVI fue de 30% (Q1;Q3: 27%;40%) y la mayoría de las pacientes se encontraron en CF-NYHA I y II. El 93,45% de la población se encontraba en tratamiento con un antagonista del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA o ARA-2) y con betabloqueantes, este porcentaje es similar al de registros internacionales de países desarrollados.²⁴⁻²⁶ Tan solo 8,41% recibían un antagonista de los receptores para mineralocorticoides, a pesar de que el 49,3% de la población se encontraba en CF-NYHA II-IV, la subutilización de este grupo farmacológico también ha sido descrita a nivel internacional.^{27,28}

Se destaca que a pesar de encontrar pacientes con etiología isquémica en CF-NYHA II y III con FEVI de 30% y en tratamiento con IECA y betabloqueantes, tan solo 2,80% recibieron terapia con cardiodesfibrilador implantable (CDI), 3,73% terapia de resincronización cardiaca (TRC) y solo 1 paciente se encontró con TRC-CDI. Esto probablemente pueda estar vinculado al sistema de financiación de estos dispositivos a nivel nacional, pero también pudo existir pérdida de información en la historia clínica dado que el estudio no fue diseñado con el objetivo de responder esta interrogante.

Se observó que durante los 4 años de seguimiento el mayor porcentaje de pacientes se mantuvo en CF-NYHA estable, con un porcentaje menor al 16% que empeoró de una consulta a la otra. De la misma forma no se observaron variaciones estadísticamente significativas en la cuantificación de NT-proBNP durante el período de estudio. De estos resultados podemos inferir que la mayoría de la población dentro de la UMIC se mantiene estable, sin grandes variaciones cuantificables tanto de forma clínica como por biomarcadores, siendo concordante con una cohorte de pacientes con IC y disfunción sistólica ambulatoria.

Se observó una tendencia que ante un valor más elevado de NT-proBNP los pacientes se encontraban en una peor CF-NYHA, pero al encontrarse en CF-NYHA IV se encontró una mayor dispersión del valor de NT-proBNP, lo que se pudo deber al poco número de pacientes en esta CF-NYHA. Estudios internacionales y en la UMIC del Hospital de Clínicas han determinado que un valor elevado de NT-proBNP predice eventos en IC, por lo que es coherente que esta población en mayor riesgo presente una peor CF-NYHA.^{19,20,29,30}

Es destacable que durante el período de seguimiento existiera un 38% a 49% de modificación en el tratamiento farmacológico entre consultas, refiriendo esto a un aumento de la dosis o a agregar un fármaco en cada control. De este grupo se destaca que entre 29%-42% de los cambios en el tratamiento farmacológico no se utilizó o no se contó con cuantificación de NT-proBNP, por lo que a pesar de no contar con una diferencia estadísticamente significativa es posible inferir que la decisión respecto a la optimización terapéutica fue influenciada principalmente por la valoración clínica.

Durante el período de estudio más del 50% de la población acudió al menos una vez a emergencia y/o fueron internados, pero el resultado obtenido en la presente investigación probablemente se encuentre infraestimado dado que la recolección de esta información sólo se obtuvo del Hospital de Clínicas y los pacientes podrían haber acudido a otros centros de salud.

La tasa de mortalidad en los pacientes con IC es alta, el estudio Framingham describió en 1990-1999 una tasa de mortalidad del 59% a los 5 años del diagnóstico.^{31,32} Un estudio desarrollado por Laribi y colaboradores encontró que en países europeos la mortalidad ha disminuido de 52 por 100.000 habitantes en 1987 a 33 por 100.000 habitantes en 2008.³³ En nuestra población 15,1% de pacientes fallecieron durante los 4 años de seguimiento, pero dado el alto porcentaje de pérdida de pacientes no es posible determinar si este valor se encuentra infraestimado. También se debe considerar que esta población fue seleccionada por contar con una cuantificación frecuente de NT-proBNP, lo cual podría conllevar a la recolección de una población de mayor riesgo, ante la cual, el médico tratante podría haber considerado solicitar el biomarcador de forma más frecuente, no reflejando la realidad cotidiana de todos los pacientes que son seguidos ambulatoriamente con IC.

El diseño del estudio sólo permite generar hipótesis, sin ser posible determinar causalidad. A pesar de la búsqueda exhaustiva y de haber cumplido con un protocolo estricto de recolección de datos existe la posibilidad de una pérdida de información, la cual pudo no haber sido registrada en la historia clínica durante el período de seguimiento. La definición de uso de NT-proBNP en este trabajo está basado en la mera asociación de conductas según valores del mismo, dado que no formaba parte del protocolo terapéutico la definición de conductas según los valores encontrados. La conducta en este aspecto dependía del médico tratante.

Interesaría evaluar si es costo-efectivo dosificar rutinariamente NT-proBNP para planificar tratamiento. De acuerdo con la evidencia y los datos del presente trabajo la dosificación de PN podría tener valor pronóstico mayormente al comienzo del seguimiento, pero en forma seriada solamente en pacientes que pese a presentarse con CF-NYHA y clínica estable presenten alto riesgo de complicaciones, por ejemplo, NT-proBNP de ingreso mayor a 1000 pg/ml, internación en los últimos 6 meses, añosos, CF-NYHA III estable. En este sentido interesa la continuidad del presente estudio en esta población en un estudio prospectivo, evaluando cambios terapéuticos protocolizados según evaluación clínica y dosificación de PN.

Conclusiones

En 51% a 58% de los sujetos de la cohorte, la presencia o ausencia de aumento de NT-proBNP conllevó definiciones terapéuticas.

En esta cohorte el perfil evolutivo de NT-proBNP se comportó de forma estable, con una tendencia a un aumento del valor con peor CF-NYHA.

Bibliografía

- 1- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592
- 2- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-1446. doi:10.1056/NEJM197112232852601
- 3- Thomas S, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(1):1-10. doi:10.1016/j.cger.2006.08.001
- 4- King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *Am Fam Physician.* 2012;85(12):1161-1168.
- 5- Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):391-403. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.038

- 6- Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Consensus document and recommendations on the use of natriuretic peptides in clinical practice. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2016 Aug-Sep;216(6):313-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2016.02.008.
- 7- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161. doi:10.1161/CIR.0000000000000509
- 8- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- 9- Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):148-158. doi:10.1016/j.jchf.2013.11.007
- 10- Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713-720. doi:10.1001/jama.2017.10565
- 11- Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(191):341-366. doi:10.1007/978-3-540-68964-5_15
- 12- Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019; 111:18-25. doi:10.1016/j.peptides.2018.05.012
- 13- Howie JN, Caldwell MA, Dracup K. The measurement of brain natriuretic peptide in heart failure: precision, accuracy, and implications for practice. *AACN Clin Issues*. 2003;14(4):520-531. doi:10.1097/00044067-200311000-00013
- 14- González-González AI, Lobos-Bejarano J, Horrillo-García C, Castellanos-Maroto J, Díaz-Sánchez S, Castellanos-Rodríguez A, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(1):7-15. doi:10.1016/s0300-8932(02)76547-0
- 15- Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*. 2003;24(19):1710-1718. doi:10.1016/s0195-668x(03)00476-7
- 16- Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015;101(23):1881-1888. doi:10.1136/heartjnl-2015-307782
- 17- Vader JM, Drazner MH. Clinical assessment of heart failure: utility of symptoms, signs, and daily weights. *Heart Fail Clin*. 2009; 5(2):149-160. doi:10.1016/j.hfc.2008.11.001
- 18- Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(6):795-822. doi:10.1016/j.ejheart.2004.08.002
- 19- Acle S, Valverde M, Ormaechea G. NT-proBNP: marcador biológico útil para monitorización del estado clínico y guía terapéutica en pacientes ambulatorios portadores de insuficiencia cardíaca sistólica. *Arch Med Int* 2010 Mar; 32(1):5-8
- 20- Valverde M, Acle S, Ormaechea G, Álvarez P; Grupo Colaborativo UMIC. NT-ProBNP: marcador biológico útil para monitorización del estado clínico y como factor pronóstico en pacientes ambulatorios portadores de insuficiencia cardíaca sistólica. *Insuf Card* 2013; 8(2):59-69
- 21- Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Poel P, Kortz RAM, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation* 2018 Apr; 137(16):1671-1683
- 22- Vishram JK. Prognostic interactions between cardiovascular risk factors. *Dan Med J*. 2014;61(7):B4892.
- 23- Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, et al. Risk Factor Burden, Heart Failure, and Survival in Women of Different Ethnic Groups: Insights From the Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail*. 2018;11(5):e004642. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004642

- 24- Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24(5):464-474. doi:10.1016/s0195-668x(02)00700-5
- 25- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions [published correction appears in *Eur J Heart Fail*. 2017 Mar;19(3):438]. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-625. doi:10.1002/ejhf.566
- 26- Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414-1423. doi:10.1002/ejhf.887
- 27- Guglin M, Awad KE, Polavaram L, Vankayala H. Aldosterone antagonists: the most underutilized class of heart failure medications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(1):75-79. doi:10.2165/00129784-200707010-00007
- 28- Alotaibi AS, Alabdan N, Alotaibi AM, Aljaafary H, Alqahtani M. The Utilization of Spironolactone in Heart Failure Patients at a Tertiary Hospital in Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;12(8):e10032. Published 2020 Aug 25. doi:10.7759/cureus.10032
- 29- Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*. 2014;35(1):16-24. doi:10.1093/eurheartj/ehf463
- 30- Sokhanvar S, Shekhi M, Mazlomzadeh S, Golmohammadi Z. The Relationship between Serum NT-Pro-BNP Levels and Prognosis in Patients with Systolic Heart Failure. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2011;3(2):57-61. doi:10.5681/jcvtr.2011.012
- 31- Lupón J, Parajón T, Urrutia A, González B, Herrerosa J, Altimiret S, et al. Reducción de los ingresos por insuficiencia cardíaca en el primer año de seguimiento en una unidad multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):374-380.
- 32- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-1402. doi:10.1056/NEJMoa020265
- 33- Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P, et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):234-239. doi:10.1093/eurjhf/hfr182

Aporte de cada autor al artículo

Carlos Guamán Valdivieso: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos, análisis estadístico de los datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito.

Luis Emiro Bueno Prato: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos, análisis estadístico de los datos, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito.

Zulay Andrea García Rojas: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos, análisis estadístico de los datos, revisión crítica del manuscrito.

Pablo Álvarez Rocha: Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos, revisión crítica del manuscrito.

Lucía Florio Legnani: Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos, análisis estadístico de los datos, revisión crítica del manuscrito.

Gabriela Ormaechea Gorriacho: Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de los datos, revisión crítica del manuscrito.